



(19) Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Numéro de publication : 0 585 155 A1

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt : 93401937.3

(51) Int. Cl.⁵ : C07K 5/06, A61K 37/64

(22) Date de dépôt : 27.07.93

(30) Priorité : 28.07.92 FR 9209254

(43) Date de publication de la demande :
02.03.94 Bulletin 94/09

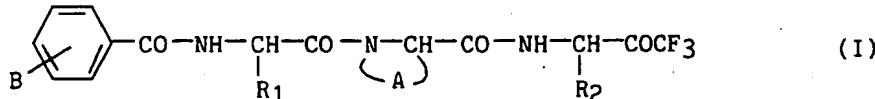
(84) Etats contractants désignés :
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LU NL
PT SE

(71) Demandeur : ADIR ET COMPAGNIE
1 rue Carle Hébert
F-92415 Courbevoie Cédex (FR)

(72) Inventeur : Vincent, Michel
8 allée du Prunier Hardy
F-92220 Bagneux (FR)
Inventeur : de Nanteuil, Guillaume
12 rue du Chemin Vert
F-92150 Suresnes (FR)
Inventeur : Remond, Georges
9 avenue des Etats-Unis
F-78000 Versailles (FR)
Inventeur : Portevin, Bernard
6 rue Frédéric Passy
F-78990 Elancourt (FR)
Inventeur : Hervé, Yolande
16 rue Eichenberger
F-92800 Puteaux (FR)
Inventeur : Lonchampt, Michel
30 rue H. Crette Clos Dericbourg
F-94150 Rungis (FR)

(54) Peptides dérivés de trifluorométhylcétones ayant une activité inhibante d'élastase leucocytaire humaine (HLE), leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

(57) Composé de formule (I) :



dans laquelle :

R₁ représente un alkyle substitué ou non,

R₂ représente un alkyle substitué ou non,

A représente avec les atomes d'azote ou de carbone auquel il est attaché une structure mono ou polycyclique azotée,

B représente l'un quelconque des radicaux a à j tels que définis dans la description.

Médicaments.

EP 0 585 155 A1

La présente invention concerne de nouveaux peptides dérivés de trifluorométhylcétones, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Ces nouveaux dérivés peptidiques possèdent des propriétés inhibitrices de l'élastase leucocytaire humaine.

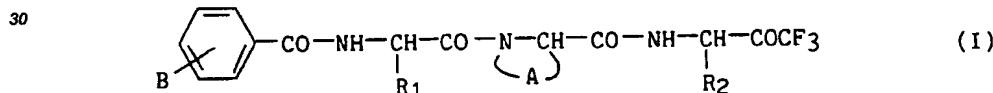
L'élastine est une protéine fibreuse élastique du tissu conjonctif des vertébrés. Elle est présente dans les parois vasculaires, la peau, les poumons, les cartilages, les ligaments et d'autres tissus. Les élastases sont des enzymes capables de solubiliser l'élastine fibreuse. L'élastase leucocytaire humaine est une sérine protéase, qui se trouve sous forme active dans les granules azurophiles du neutrophile polymorphonucléaire. C'est une glycoprotéine de 25 à 30 kDa formée de 218 acides aminés. L'élastase leucocytaire humaine (ELH) solubilise l'élastine fibreuse, mais clive également d'autres protéines de la matrice extracellulaire (collagènes, fibronectine, protéoglycans, ...), hydrolyse et inactive un certain nombre de protéines plasmatiques (facteur de la coagulation, immunoglobuline, complément, ...). L'activité élastolytique est contrôlée et régulée par des inhibiteurs naturels (alpha 1 - antitrypsine, alpha 2 - macroglobuline, l'inhibiteur bronchique).

Des inhibiteurs de l'élastase leucocytaire humaine, réversibles ou irréversibles ont été décrits dans la littérature pour le traitement de situations physiopathologiques où son rôle a été évoqué (D.A. TRAINOR, TIPS, 8, 303-307, 1987).

Ces états pathologiques peuvent être l'emphysème pulmonaire, l'arthrite rhumatoïde, les maladies dégénératives du tissu conjonctif comme l'athérosclérose (J.G. BIETH, "Elastases : Catalytic and Biological Properties" dans "Regulation of matrix accumulation" - R.P. MECHAM - Academic Press, NY, 217-320, 1986), le syndrome de détresse respiratoire aigue de l'adulte (P.M. SUTER et coll., Am. Rev. Respir. Dis., 145, 1016-1022, 1992), la fibrose kystique (K.C. MEYER et coll., Am. Rev. Respir. Dis., 144, 580-585, 1991), la bronchite chronique (J.A. NADEL, Respiration, 58 (suppl.1, 3-5), 1991), les glomérulonéphrites (E. SANDERS et coll., Renal. physiol., 3, 355-359, 1980), le psoriasis (J. SCHALKWIJK et coll., Br. J. Dermatology, 122, 631-644, 1990), les lésions tissulaires survenant au cours des processus d'ischémie-reperfusion (F.A. NICOLINI et coll., Am. HEART J., 122-1245, 1991 et C.R.B. WELBOURN et coll., Am. J. Physiol. 260, 1852-1856, 1991). Elle pourrait également jouer un rôle dans les phénomènes de migration cellulaire normale ou pathologique-invasion tumorale (J.G. BIETH cité plus haut).

Récemment des peptides dérivés de trifluorométhylcétones ont été décrits comme inhibiteurs d'ELH. C'est le cas plus particulièrement des composés décrits dans les brevets EP 189 305 et EP 369 391.

La présente invention concerne plus spécifiquement les composés de formule (I) :



35 dans laquelle :

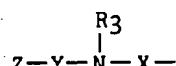
R₁ représente un radical alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié substitué ou non par un radical cycloalkyle (C₃-C₇), phényle, amino ou benzyloxycarbonylamino, (3,5-ditertbutyl-4-hydroxy)benzylcarbonylamino, (3,5-ditertbutyl-4-hydroxy)phénylthio ou 3-[(3,5-ditertbutyl-4-hydroxy)phénylthio]propylcarbonylamino,

R₂ 40 représente un radical alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié substitué ou non par un radical cycloalkyle (C₃-C₇) ou phényle,

A représente avec les atomes d'azote et de carbone auquel il est attaché un cycle 2-azabicyclo[2.2.2]octane, 2-azabicyclo[2.2.1] heptane, perhydroindole, perhydroisoindole, indoline, isoindoline, perhydroquinoléine, perhydroisoquinoléine, 1,2,3,4-tétrahydroquinoléine, cyclopenta[b]pyrro-lidine ou 1,3-thiazolidine,

B 45 représente l'un quelconque des radicaux suivants :

a



dans lequel :

R₃ 55 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié substitué ou non par un radical phényle,

X, Y, 80 différents, représentent CO ou SO₂,

Z représente

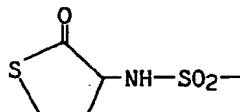
- un radical alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié substitué par un ou deux radicaux, identiques ou diffé-

rents, cycloalkyle (C_3 - C_7) ou trihalogénoalkyle (C_1 - C_4),

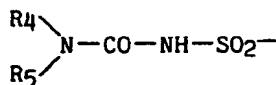
- un radical adamant-1-yl,
- un radical phényle substitué ou non par un ou plusieurs, identiques ou différents, atomes d'halogène ou radicaux alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C_1 - C_4), cyano, 1,4-dihydropyridin-4-yl (substitué ou non par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié ou alkoxy carbonyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié), (3,5-ditertbutyl-4-hydroxy)benzylcarbonylaminosulfonyl, (3,5-ditertbutyl-4-hydroxy)benzoyloxy, (3-éthoxy-2-hydroxy)propoxy, ou [3,5-ditertbutyl-4-(éthoxyméthoxy)]benzylloxy,
- ou, un radical alkényle (C_1 - C_4) substitué par un radical [3,5-ditertbutyl-4-(éthoxyméthoxy)]phényle ou (3,5-ditertbutyl-4-hydroxy)phényle,

b

15



20

c

25

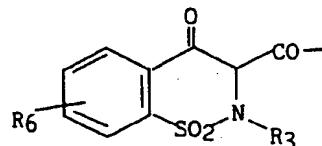
dans lequel :

R_4 , R_5 identiques ou différents, représentent :

- un atome d'hydrogène, un radical alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié (substitué ou non par un groupement phényle), phényle (substitué ou non par un ou plusieurs atomes d'halogène, radical alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C_1 - C_4)), 3-azabicyclo[3.3.0]oct-3-yl, 4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)pipérazino, morpholino, pyrrolidino, pipéridino, azétidino, 1-oxa-3,8-diaza-2-oxo-spiro[4.5]dec-8-yl (substitué ou non par un radical alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié ou phénylalkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié), ou
- forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont attachés l'un quelconque des cycles suivants :
- 3-azabicyclo[3.3.0]octane,
- 4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)pipérazine,
- morpholine,
- pyrrolidine,
- azétidine,
- 3,8-diaza-1-oxa-2-oxospiro[4.5]décane substitué ou non par un radical alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié ou phénylalkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,

d

45

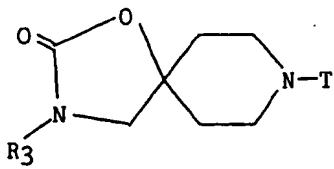


50

dans lequel :

R_3 est tel que défini précédemment et
 R_6 représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un radical alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C_1 - C_4) ou cyano,

e



dans lequel :

10 R_3 est tel que défini précédemment,
T représente l'un quelconque des groupements suivants :

- $(CH_2)_m$ - ,
- $SO_2-NH-CO-$,
- $CO-NH-SO_2-$,

15 - $(CH_2)_m - \text{C}_6\text{H}_4 - SO_2-NH-CO-$,

20 - $(CH_2)_m - \text{C}_6\text{H}_4 - CO-NH-SO_2-$,

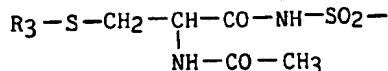
tels que m est un entier compris entre 1 et 4,

f₁
25 $R_7-(CH_2)_n - \text{C}_6\text{H}_4 - CO-NH-X-$

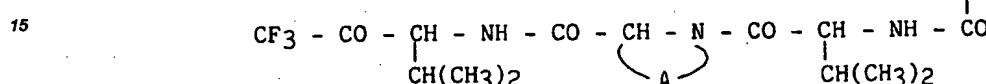
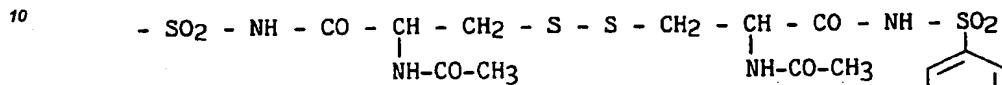
30 f₂ $R_7-(CH_2)_n$ -
dans lesquels :
X est tel que défini précédemment,
n est égal à 0, 1, 2 ou 3,
n' est égal à 0 ou 1,
35 R_7 représente un radical :
· 3,5-ditertbutyl-4-hydroxy phényle,
· 3,5-ditertbutyl-4-hydroxy phénoxy,
· ou 3,5-ditertbutyl-4-hydroxy phénylthio,

g
40 45

50 h
dans lequel p est égal à 1 ou 2,
55



dans lequel R_3 est tel que défini précédemment,

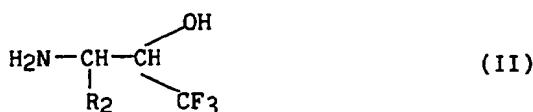


20 dans lequel A est tel que défini précédemment,
composés de formule (I) qui comprennent les hydrates de la fonction cétone COClF_3 correspondants,
leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base
pharmaceutiquement acceptable.

25 Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhy-
drique, sulfurique, tartrique, maléique, fumarique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium,
l'hydroxyde de potassium, la tertbutylamine, la diéthylamine, l'éthylènediamine, etc...

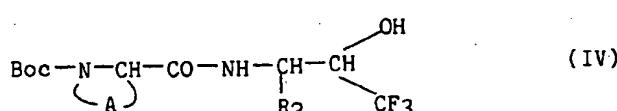
30 L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce
que l'on utilise, comme produit de départ un alcool de formule (II), dont on a éventuellement séparé les iso-
mères par une technique classique de séparation :



dans laquelle R_2 a la même signification que dans la formule (I), que l'on fait réagir :
40 a soit sur un amino-acide protégé de formule (III), dont on a éventuellement séparé les isomères selon
une technique classique de séparation, par une technique classique de couplage peptidique comme celle
décrise par W. KONIG et R. GEIGER (Ber., 103, 788, 1970) :

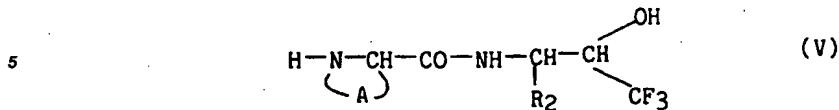


dans laquelle A a la même signification que dans la formule (I) et Boc représente un groupement tertbu-
toxycarbonyle,
pour conduire au composé de formule (IV) :

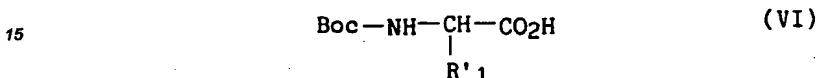


dans laquelle A, R_2 et Boc ont la même signification que précédemment,
composé de formule (IV) :

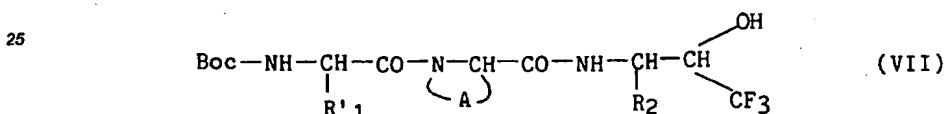
* ou bien que l'on déprotège par hydrolyse acide pour conduire au composé de formule (V) :



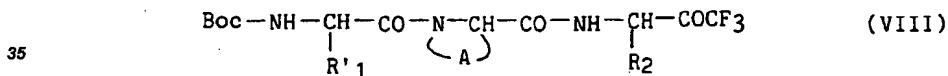
10 dans laquelle A et R₂ ont la même signification que précédemment,
sur lequel on fait réagir un amino-acide protégé de formule (VI), dont on a éventuellement séparé
les isomères selon une technique classique de séparation,
en présence d'un agent de couplage classique de la synthèse peptidique :



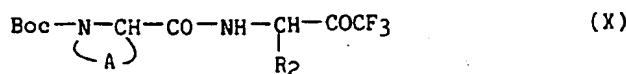
20 dans laquelle Boc représente un radical butoxycarbonyle et R'₁ représente un radical alkyle (C₁-C₆)
linéaire ou ramifié substitué ou non par un radical cycloalkyle (C₃-C₇), phényle ou benzyloxycarbo-
nylamino,
pour conduire au composé de formule (VII) :



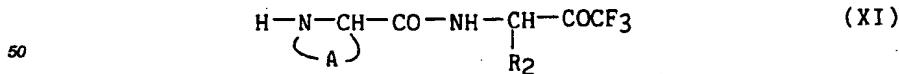
30 dans laquelle Boc, R'₁, A et R₂ ont la même signification que précédemment,
qui subit une oxydation pour conduire au composé de formule (VIII), dont on sépare éventuellement
les isomères selon une technique classique de séparation,



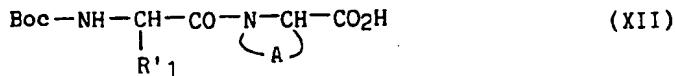
40 dans laquelle Boc, R'₁, A et R₂ ont la même signification que précédemment,
* ou bien qui subit une oxydation pour conduire au composé de formule (X) :



45 dans laquelle Boc, A et R₂ ont la même signification que précédemment,
que l'on déprotège en milieu acide pour conduire au composé de formule (XI) :

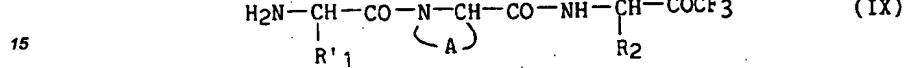


55 dans laquelle A et R₂ ont la même signification que précédemment,
que l'on fait réagir sur un amino-acide protégé de formule (VI) tel que défini précédemment,
pour conduire au composé de formule (VIII) défini précédemment,
b soit sur un dipeptide protégé de formule (XII), obtenu par couplage classique de deux amino-acides sous
forme racémique ou d'énanthiomères purs,



5

dans laquelle Boc, R', et A ont la même signification que précédemment,
pour conduire au composé de formule (VII) défini précédemment,
qui subit une oxydation et conduit au composé de formule (VIII) défini précédemment,
composé de formule (VIII) que l'on déprotège en milieu acide,
10 pour conduire au composé de formule (IX), dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation,



15

dans laquelle R', A et R₂ ont la même signification que précédemment,
que l'on fait réagir sur un acide de formule (XIII), selon une technique classique de couplage peptidique,

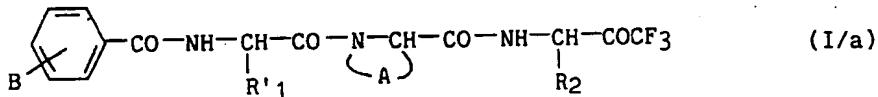
20



25

dans laquelle B a la même signification que dans la formule (I),
pour conduire au composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I).

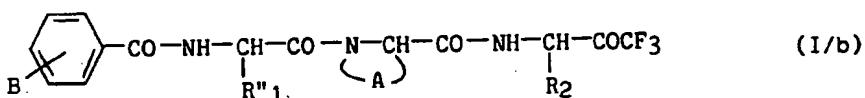
30



35

dans laquelle B, A, R', et R₂ ont la même signification que précédemment,
qui, lorsque R', représente un radical alkyle substitué par un groupement benzyloxycarbonylamino, est déprotégé, si on le souhaite, par hydrogénéation catalytique,
pour conduire au composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I),

40



45

dans laquelle B, A et R₂ ont la même signification que dans la formule (I) et R'', représente un alkyle substitué par un radical amino,
composés de formule (I/a) et (I/b), que l'on purifie selon une technique classique de purification, dont on sépare, si on le désire, les isomères selon une technique classique de séparation, puis, si nécessaire, que l'on transforme en sel d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de formule (I) possèdent des propriétés pharmacologiques très intéressantes, en particulier inhibitrices de l'élastase leucocytaire humaine. A ce titre, ils peuvent être utilisés avec profit dans un certain nombre d'indications thérapeutiques comme l'emphysème pulmonaire, la bronchite chronique, le syndrome de détresse respiratoire aigue de l'adulte, la fibrose kystique, l'arthrite rhumatoïde, la glomérulonéphrite, les inflammations, les syndromes d'ischémie reperfusion, les phénomènes d'invasion et de diffusion des cellules malignes, les maladies dégénératives du tissu conjonctif, le vieillissement cutané.

L'activité inhibitrice de l'élastase leucocytaire humaine a été démontrée sur des tests *in vitro* et *in vivo*. Les composés ont présenté des activités inhibitrices supérieures aux produits de références tel que la chloro-

methylcétone ou la dichloroisocoumarine.

Les substituants des composés de formule (I) ont permis d'ajouter à l'activité inhibitrice d'élastase leucocytaire humaine, des propriétés de type anti-inflammatoire, anti-radicalaire, et/ou mucorégulatrice.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule générale (I) ou un de ses sels d'addition à un acide ou une base pharmacologiquement acceptable seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermatiques, les aérosols, les ampoules buvables et injectables...

La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la nature et la sévérité de l'affection ainsi que la voie d'administration.

Celle-ci peut être orale, nasale, rectale ou parentérale. D'une manière générale, la posologie unitaire s'échelonne entre 10 µg et 300 mg pour un traitement en 1 ou 3 prises par 24 heures.

Une voie préférentielle d'administration des dérivés de l'invention est la voie aérosol sous forme de poudre ou d'aérosol liquide.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon.

Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

Les abréviations utilisées dans les exemples sont les suivantes :

Abo	à la place de 2-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carbonyl
Boc	à la place de tertbutoxycarbonyl
Val	à la place de valyle
Phi	à la place de perhydroindole-2-carbonyl
Abh	à la place de 2-azabicyclo[2.2.1]heptane-3-carbonyl
Lys	à la place de lysyle
Cys	à la place de cystéinyle

Les préparations A à V décrivent des produits de départ utiles dans la synthèse des composés de formule (I).

Préparation A : Acide 4-(4-chlorobenzoylamino)sulfonyl)benzoïque

A une solution contenant 60 mmoles d'acide parachlorobenzoïque dans 100 ml de diméthylformamide (DMF) sont ajoutées successivement 60 mmoles de 4-carbéthoxybenzènesulfonamide, une solution contenant 60 mmoles de 4-diméthylaminopyridine dans 40 ml de DMF. L'ensemble est maintenu 20 heures sous agitation à température ambiante, filtré puis évaporé. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme solvant un mélange dichlorométhane/éthanol (93/7) et conduit au 4-(4-chlorobenzoylamino)sulfonyl)benzoate d'éthyle qui est saponifié par agitation pendant 20 heures dans un mélange contenant 48 ml de soude 1N et 60 ml d'éthanol. Après évaporation, addition de 100 ml d'eau puis de 50 ml d'acide chlorhydrique 1N, le produit attendu précipite et est filtré, lavé à l'eau et au dichlorométhane.

Point de fusion : 265°C

Préparation B : Acide 4-[(2-oxotétrahydrothiophèn-3-yl)amino)sulfonyl]benzoïque

55 A 50 mmoles d'acide 4-chlorosulfonylbenzoïque dans 120 ml de dioxane, on ajoute simultanément à température ambiante 50 mmoles de chlorhydrate d'homocystéinethiolactone et 100 mmoles de triéthylamine dans 30 ml de dioxane. L'agitation est maintenue 18 heures et le solvant évaporé. Le résidu est repris par de l'eau et extrait par de l'acétate d'éthyle. Après séchage et évaporation, le produit attendu est obtenu après purification sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (90/10).

Point de fusion : 146°C

Préparation C : Acide 4-[2-(1-oxa-2-oxo-3,8-diazaspiro[4.5]déc-8-yl)éthyl]benzoïque

100 mmoles d'acide 4-(2-chloroéthyl)benzoïque et 100 mmoles de 1-oxa-2-oxo-3,8-diazaspiro[4.5]décane sont mises en solution dans 300ml de méthylisobutylcétone en présence de 300 mmoles de carbonate de potassium et de 0,25 g d'iodure de potassium. L'ensemble est porté 30 heures à reflux, sous agitation, puis évaporé. Le résidu est repris à l'eau et lavé par de l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est acidifiée par de l'acide

chlorhydrique concentré ($\text{pH} = 1$), filtrée et le produit attendu est fixé sur résine, lavé à l'eau et élué par de l'ammoniaque à 20 %. Après évaporation, le produit attendu est obtenu après purification sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange acétone/eau (90/10).

Point de fusion : > 250°C

5

Préparation D : Acide 4-[2-(4-hydroxy-3,5-ditertbutylphénylthio)éthyl]benzoïque

A une solution contenant 50 mmoles d'éthylate de sodium dans 200 ml d'éthanol, sont ajoutées, sous agitation et sous atmosphère inerte, 50 mmoles de 4-hydroxy-3,5-ditertbutylthiophénol, 50 mmoles d'acide 4-(2-chloroéthyl)benzoïque et 100 ml de diméthylformamide. L'ensemble est chauffé à 65-70°C pendant 8 heures. L'éthanol est évaporé, la phase restante reprise par de l'acétate d'éthyle, filtrée et évaporée. Le produit attendu est obtenu par purification du résidu par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/dioxane (95/5).

Point de fusion : 147°C

15

10

20

Microanalyse élémentaire :			
	C %	H %	S %
calculé	71,47	7,82	8,29
trouvé	71,01	8,04	8,02

25

Préparation E : Acide 4-[4-[2-(4-hydroxy-3,5-ditertbutylphénylthio)éthyl]benzoylamino]sulfonyl]benzoïque

A 6 mmoles du composé obtenu dans la préparation D dans 70 ml de tétrahydrofurane (THF) anhydre, sous atmosphère inerte, on ajoute 6 mmoles de N-méthylmorpholine et l'ensemble est refroidi à 5°C. 6 mmoles de chloroformate d'isobutyle en solution dans 10 ml de THF anhydre sont alors ajoutées lentement. Après retour à température ambiante, l'ensemble est agité 30 minutes. 6 mmoles de 4-carbéthoxyphénolsulfonamide dans 25 ml de THF anhydre sont alors additionnées lentement et l'agitation maintenue 18 heures. Après évaporation, le résidu est repris par de l'acétate d'éthyle, lavé par une solution saturée de bicarbonate de sodium, par de l'acide citrique à 10 % et par de l'eau, séché et évaporé. L'ester ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme solvant d'élution un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (90/10/1). Le produit attendu est alors obtenu par saponification de l'ester.

30

35

Préparation F : Acide 4-[(2,5,7,8-tétraméthyl-6-hydroxychroman-2-yl)carbonylamino]sulfonyl]benzoïque

40

Le produit attendu est obtenu en utilisant le même procédé que celui décrit dans la préparation A.

Point de fusion : 128°C

45

Le produit attendu est obtenu en utilisant le même procédé que celui décrit dans la préparation A.

Point de fusion : 227°C

50

Préparation H : Acide 4-[2-[(1,3-thiazolidin-3-yl)carbonyl]benzoylamino]sulfonyl]benzoïque

55

Le produit attendu est obtenu en utilisant le même procédé que celui décrit dans la préparation A.

Point de fusion : > 250°C

55

Préparation I : Acide 4-[(4-hydroxy-2-méthyl-1,1-dioxo-1,2-benzothiazin-3-yl)carbonyl]benzoïque

Stade A : N-[(4-carbéthoxybenzoyl)méthyl]saccharine

45 mmoles de 4-bromoacétylbenzoate d'éthyle dans 120 ml de diméthylformamide et 48 mmoles de sac-

charinate de sodium sont portées à 100°C pendant 180 minutes. Après évaporation du solvant, reprise par 200 ml d'eau, extraction au dichlorométhane, séchage et évaporation, le résidu est repris par de l'oxyde d'isopropyle puis filtré et conduit au produit attendu.

5 Stade B : 3-(4-Carbéthoxybenzoyl)-1,1-dioxo-1,2-benzothiazin-4-one

Le produit attendu est obtenu à partir du composé décrit au stade A selon la méthode décrite par H. ZINNER et Coll. (J.O.C., 30, 2241-2246, 1965).

Point de fusion : 161°C

10 Stade C : 3-(4-Carbéthoxybenzoyl)-2-méthyl-1,1-dioxo-1,2-benzothiazin-4-one

Le produit attendu est obtenu à partir du composé décrit au stade B selon la méthode décrite par H. ZINNER et Coll. (J.O.C., 30, 2241-2246, 1965).

15 Stade D : Acide 4-[(4-hydroxy-2-méthyl-1,1-dioxo-1,2-benzothiazin-3-yl)carbonyl]benzoïque

Le produit attendu est obtenu par saponification de 7 mmoles du composé obtenu au stade précédent dans 30 ml de soude 0,5 N et 15 ml d'éthanol, pendant 48 heures. Après évaporation de l'éthanol, acidification par 20 ml d'acide chlorhydrique 1N, le précipité est filtré et lavé à l'eau.

Point de fusion : > 260°C

Préparation J : Acide 4-[(dicyclopropylméthyl)carbonylaminosulfonyl]benzoïque

25 Le produit attendu est obtenu en utilisant le même procédé que celui décrit dans la préparation A en utilisant comme agent de couplage la dicyclohexylcarbodiimide.

Microanalyse élémentaire :					
	C %	H %	N %	S %	
30	calculé	55,72	5,30	4,33	9,92
	trouvé	55,93	5,38	4,89	9,99

35

Préparation K : Acide 4-[(4-chlorophényl)uréidosulfonyl]benzoïque

Le composé a été obtenu selon la technique décrite dans Synthesis, 3, 221, 1990.

Microanalyse élémentaire :					
	C %	H %	N %	S %	
40	calculé	50,20	3,95	7,32	8,38
	trouvé	50,30	3,96	7,53	8,15

45

Préparation L : Acide 4-[(adamant-1-yl)carbonylaminosulfonyl]benzoïque

50 25 mmoles du chlorure de l'acide 1-adamantane carboxylique et 25 mmoles de 4-éthoxycarbonylbenzénesulfonamide sont portées à reflux du 100 ml de toluène anhydre en présence de 3,45 ml de triéthylamine pendant 20 heures. Après refroidissement, la phase toluénique est lavée à l'eau puis avec une solution de NaHCO₃ puis à nouveau à l'eau. L'ester ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/acétone (98/2). Le produit attendu est alors obtenu par saponification de l'ester dans un mélange soude/éthanol et est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol (90/10).

Préparation M : Acide 4-[(3,5-ditertbutyl-4-hydroxybenzyl)carbonylaminosulfonyl]benzoïque

Le produit attendu a été préparé selon le procédé décrit dans la préparation J.

5

Microanalyse élémentaire :					
	C %	H %	N %	S %	
calculé	61,73	6,53	3,13	7,16	
trouvé	61,37	6,60	3,35	7,07	

10

Préparation N : Acide 4-[4-(2,6-diméthyl-3,5-diéthoxycarbonylpyridin-4-yl)benzoylaminosulfonyl]benzoïque

15

Le produit attendu a été préparé selon le procédé décrit dans la préparation J en utilisant le 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide comme agent de couplage.

20

Préparation O : Acide 4-[4-{2-(1-oxa-2-oxo-3,8-diazaspiro[4.5]déc-8-yl)éthyl}benzoylaminosulfonyl]benzoïque

Le produit attendu a été préparé selon le procédé décrit dans la préparation N à partir du composé décrit dans la préparation C et de 4-éthoxycarbonylbénzènesulfonamide.

25

Préparation P : Acide 4-{4-chloro-3-[(3,5-ditertbutyl-4-hydroxybenzyl)carbonylaminosulfonyl]benzoylaminosulfonyl}benzoïque

30

Le produit attendu a été obtenu par couplage, selon le procédé décrit dans la préparation J, de l'acide 4-hydroxy-3,5-ditertbutylphénylacétique avec le 4-chloro-3-sulfamoylbenzoate d'éthyle, saponification puis à nouveau couplage du composé obtenu avec le 4-éthoxycarbonylbénzènesulfonamide.

35

Préparation Q : Acide 4-[3,5-ditertbutyl-4-(3,5-ditertbutyl-4-hydroxybenzoyloxy)benzoylaminosulfonyl]benzoïque

Le produit attendu a été obtenu selon le procédé décrit dans la préparation J.

40

Microanalyse élémentaire :					
	C %	H %	N %	S %	
calculé	66,74	7,11	2,10	4,82	
trouvé	66,38	7,48	2,23	5,20	

45

Préparation R : Acide 4-{[4-méthoxy-3-(3-éthoxy-2-hydroxypropoxy)benzoyl]aminosulfonyl}benzoïque

50

Le produit attendu a été préparé selon le procédé décrit dans la préparation N à partir d'acide 4-méthoxy-3-(2,3-époxypropoxy)benzoïque et de 4-éthoxycarbonylbénzènesulfonamide.

55

Spectre de masse : Ionisation chimique/NH₃
 $[M+H]^+$: m/z = 454 (masse théorique M = 453)

55

Préparation S : Acide 4-[(3,5-ditertbutyl-4-hydroxy)benzoylaminosulfonyl]benzoïque

Le composé a été obtenu selon le procédé décrit dans la préparation J.

Préparation T : Acide 4-{4-[3,5-ditertbutyl-4-(éthoxyméthoxy)benzyloxy]benzoylaminosulfonyl}benzoïque

Le composé a été préparé selon le procédé décrit dans la préparation J.

Préparation U : Acide 4-[(3,5-ditertbutyl-4-hydroxyphénylthio)acétylaminosulfonyl]benzoïque

Le composé a été préparé selon le procédé décrit dans la préparation J.

Préparation V : Acide 4-{[3-(3,5-ditertbutyl-4-éthoxyméthoxyphényle)(trans)acryloyl]aminosulfonyl}benzoïque

Le composé a été préparé selon le procédé décrit dans la préparation J.

Microanalyse élémentaire :					
	C %	H %	N %	S %	
calculé	62,65	6,82	2,71	6,19	
trouvé	62,46	7,25	2,93	6,56	

Exemple 1 : 4-(4-Chlorobenzoylaminosulfonyl)benzoyl-(S)Val-(S)Abo-(R,S)Val-CF₃

Stade A : Boc-(S)Val-(S)Abo-OCH₂CH₃

En utilisant la technique de couplage peptidique décrite par W. KONIG et R. GEIGER (Chem. Ber., 103, 788, 1970), on fait réagir 100 mmoles de Boc-(S)Val-OH et 100 mmoles de 3-(S)-carbéthoxy-2-azabicyclo[2.2.2]octane. Le produit attendu est alors obtenu après purification sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/éthanol (97/3).

Rendement : 80 %

Microanalyse élémentaire :					
	C %	H %	N %		
calculé	62,80	8,96	7,32		
trouvé	62,42	8,78	7,26		

40

Stade B : Boc-(S)Val-(S)Abo-OH

Le produit attendu est obtenu par saponification du composé obtenu au stade précédent dans une solution contenant 150 ml d'éthanol et 100 ml de soude 1N pendant 72 heures. Après évaporation de l'éthanol et addition de 200 ml d'eau, lavage de la phase aqueuse à l'éther et acidification de celle-ci par addition d'acide citrique, le composé précipite et est lavé à l'eau puis à l'éther.

Rendement : 80 %

Point de fusion : 186°C

50

Stade C : N-(Boc-(S)Val-(S)Abo)-1-isopropyl-2-hydroxy-3,3,3-trifluoropropylamine

21 mmoles du composé obtenu au stade précédent et 21 mmoles de chlorhydrate de 1-isopropyl-2-hydroxy-3,3,3-trifluoropropylamine (décrit dans J. Med. Chem., 33, 394-407, 1990) sont couplées selon la technique de couplage peptidique décrite au stade A. Le produit attendu est obtenu après purification sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/éthanol (97,5/2,5).

Rendement : 96 %

5

Microanalyse élémentaire :			
	C %	H %	N %
calculé	56,79	7,94	8,28
trouvé	56,65	7,74	8,48

10

Stade D : Boc-(S)Val-(S)Abo-(R,S)Val-CF₃

15

5 mmoles du composé obtenu au stade précédent sont dissoutes dans 30 ml de diméthylsulfoxyde et 30 ml d'anhydrique acétique. Après 20 heures d'agitation à température ambiante et addition de 75 ml d'eau, l'agitation est maintenue une heure supplémentaire. L'ensemble est versé sur 150 ml d'eau et alcalinisé par addition de bicarbonate de sodium. Après extraction par du dichlorométhane, lavage des phases organiques à l'eau, séchage et évaporation, le produit attendu est obtenu après purification sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/acétone (90/10).

Rendement : 65 %

20

Microanalyse élémentaire :			
	C %	H %	N %
calculé	57,02	7,58	8,31
trouvé	57,69	7,58	8,12

25

Stade E : (S)Val-(S)Abo-(R,S)Val-CF₃, chlorhydrate

30

7 mmoles du produit obtenu au stade précédent sont déprotégées par agitation, à température ambiante, dans 100 ml d'une solution 3N d'acide chlorhydrique dans l'acétate d'éthyle. Après évaporation du solvant et addition de 100 ml d'éther, le gel ainsi obtenu est séché et conduit au produit attendu.

Rendement : 90 %

35

Stade F : 4-(4-Chlorobenzoylaminosulfonyl)benzoyl-(S)Val-(S)-(R,S)Val-CF₃

40

1 mmole du produit obtenu au stade précédent et 1 mmole d'acide 4-(4-chlorobenzoylaminosulfonyl)benzoïque décrit dans la préparation A sont couplées selon la technique décrite par B. CASTRO et Coll. (Tet. Lett., 14, 1219-1222, 1975). Après évaporation du diméthylformamide, le résidu est dissous dans 100 ml d'acétate d'éthyle, lavé par 50 ml d'une solution saturée de bicarbonate de soude puis par de l'eau. Après séchage et évaporation, le produit attendu est obtenu par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol (90/10).

Rendement : 60 %

45

Spectre de masse : FAB - [M+H]⁺ : m/z = 727
(masse théorique - ³⁵Cl - M = 726)

Les exemples 2 à 20 ont été obtenus en utilisant le même procédé que celui décrit pour l'exemple 1 en utilisant les produits de départ correspondants.

50

Exemple 2 : 4-[3-(3-Azabicyclo[3.3.0]octane)uréido]sulfonyl)benzoyl-(S)Val-(S)Abo-(R,S)Val-CF₃

Spectre de masse : FAB - [M+H]⁺ : m/z = 741
(masse théorique M = 740)

55

Exemple 3 : 4-(4-Chlorophénylsulfonylaminocarbonyl)benzoyl-(S)Val-(S)Abo-(R,S)Val-CF₃

Spectre de masse : FAB - [M-H]⁻ : m/z = 725
(masse théorique - ³⁵Cl - M = 726)

Exemple 4 : 4-(4-Chlorophénylsulfonylaminocarbonyl)benzoyl-(S)Val-(S)Abo-Val-CF₃, Isomère α

Spectre de masse : FAB - [M-H]⁻ : m/z = 725
 (masse théorique - ³⁵Cl - M = 726)

5

Exemple 5 : 4-(4-Chlorophénylsulfonylaminocarbonyl)benzoyl-(S)Val-(S)Abo-Val-CF₃, Isomère β

Spectre de masse : FAB - [M-H]⁻ : m/z = 725
 (masse théorique - ³⁵Cl - M = 726)

10

Les isomères α et β du composé de l'exemple 3 sont séparés par chromatographie liquide préparative sur phase inverse C₁₈ en utilisant comme éluant un mélange eau-0,05M NaHCO₃/acétonitrile (80/20). Les éluats sont concentrés, acidifiés par de l'acide citrique à 10 %, extraits au dichlorométhane, lavés à l'eau, séchés et évaporés. Les isomères α et β sont ainsi nommés par leur ordre de sortie de colonne.

15

Exemple 6 : 4-(4-Chlorophénylsulfonylaminocarbonyl)benzoyl-(S)Val-(2S,3aS, 7aS)Phi-(R,S)Val-CF₃

Spectre de masse : FAB - [M-H]⁻ : m/z = 739
 (masse théorique - ³⁵Cl - M = 740)

20

Exemple 7 : 4-(4-Chlorophénylsulfonylaminocarbonyl)benzoyl-(S)Val-(2S,3aS, 7aS)Phi-Val-CF₃, Isomère α

Spectre de masse : FAB - [M-H]⁻ : m/z = 739
 (masse théorique - ³⁵Cl - M = 740)

25

Exemple 8 : 4-(4-Chlorophénylsulfonylaminocarbonyl)benzoyl-(S)Val-(2S,3aS, 7aS)Phi-Val-CF₃, Isomère β

Spectre de masse : FAB - [M-H]⁻ : m/z = 739
 (masse théorique - ³⁵Cl - M = 740)

30

Les isomères α et β du composé de l'exemple 6 sont séparés selon la même technique que celle décrite pour les exemples 4 et 5. Le solvant d'élution est un mélange : eau-0,05M NaHCO₃/acétonitrile : 75/25.

35

Exemple 9 : 4-[(R,S)-2-Oxotétrahydrothiophèn-3-yl]aminosulfonyl]benzoyl-(S)Val-(S)Abo-(R,S)Val-CF₃

Spectre de masse : FAB - [M-H]⁻ : m/z = 687
 (masse théorique - M = 688)

40

Exemple 10 : 4-[(2-Oxotétrahydrothiophèn-3-yl)aminosulfonyl]benzoyl-(S)Val-(S)Abo-Val-CF₃, mélange d'isomères α

Spectre de masse : FAB - [M-H]⁻ : m/z = 687
 (masse théorique - M = 688)

45

Exemple 11 : 4-[(2-Oxotétrahydrothiophèn-3-yl)aminosulfonyl]benzoyl-(S)Val-(S)Abo-Val-CF₃, mélange d'isomères β

Spectre de masse : FAB - [M-H]⁻ : m/z = 687
 (masse théorique - M = 688)

50

Les produits attendus sont obtenus en utilisant au stade F le produit décrit dans la préparation B. Le composé de l'exemple 9 est un mélange de 4 isomères dont on sépare deux couples selon la technique décrite pour les exemples 4 et 5. Le solvant d'élution est un mélange : eau-0,05M NaHCO₃/acétonitrile : 65/35.

55

Exemple 12 : 4-[2-(1-Oxa-2-oxo-3,8-diazaspiro[4.5]déc-8-yl)éthyl]benzoyl-(S)Val-(S)Abo-(R,S)Val-CF₃

Le produit attendu est obtenu en utilisant au stade F le produit décrit dans la préparation C.

Spectre de masse : FAB - [M+H]⁺ : m/z = 692
 (masse théorique - M = 691)

Exemple 13 : 4-[4-[2-(1-Oxa-2-oxo-3,8-diazaspiro[4.5]déc-8-yl)éthyl]benzoylaminosulfonyl]benzoyl-(S)Val-(S)Abo-(R,S)Val-CF₃

5 **Exemple 14 : 4-[(4-Hydroxy-3,5-ditertbutylphénylacétyl)aminosulfonyl]benzoyl-(S)Val-(S)Abo-(R,S)Val-CF₃**

<u>Microanalyse élémentaire :</u>					
	C %	H %	N %	S %	
calculé	60,42	6,88	6,71	3,84	
trouvé	60,96	7,20	7,25	3,38	

15 **Exemple 15 : 4-[2-(4-Hydroxy-3,5-ditertbutylphénylthio)éthyl]benzoyl-(S)Val-(S)Abo-(R,S)Val-CF₃**

Le produit attendu est obtenu en utilisant au stade F le produit décrit dans la préparation D.

<u>Microanalyse élémentaire :</u>					
	C %	H %	N %	S %	
calculé	65,18	7,55	5,43	4,14	
trouvé	65,28	7,77	5,23	4,03	

20 **Exemple 16 : 4-[4-[2-(4-Hydroxy-3,5-ditertbutylphénylthio)éthyl]benzoylaminosulfonyl]benzoyl-(S)Val-(S)Abo-(R,S)Val-CF₃**

30 Le produit attendu est obtenu en utilisant au stade F le produit décrit dans la préparation E.

25 **Exemple 17 : 4-[(2,5,7,8-Tétraméthyl-6-hydroxychroman-2-yl)carbonylaminosulfonyl]benzoyl-(S)Val-(S)Abo-(R,S)Val-CF₃**

35 Le produit attendu est obtenu en utilisant au stade F le produit décrit dans la préparation F.

<u>Microanalyse élémentaire :</u>					
	C %	H %	N %	S %	
calculé	58,52	6,26	6,82	3,91	
trouvé	58,50	6,51	7,04	3,65	

45 **Exemple 18 : 4-[S-Tertbutyl-N-acétyl-(S)cystéinylaminosulfonyl]benzoyl-(S)Val-(S)Abo-(R,S)Val-CF₃**

Le produit attendu est obtenu en utilisant au stade F le produit décrit dans la préparation G.

<u>Microanalyse élémentaire :</u>					
	C %	H %	N %	S %	
calculé	53,22	6,38	8,87	8,12	
trouvé	53,22	6,28	8,57	8,38	

Exemple 19 : 4-[2-[(1,3-Thiazolidin-3-yl)carbonyl]benzoylamino sulfonyl]benzoyl-(S)Val-(S)Abo-(R,S)Val-CF₃

Le produit attendu est obtenu en utilisant au stade F le produit décrit dans la préparation H.

5

Exemple 20 : 4-[(4-Hydroxy-2-méthyl-1,1-dioxo-1,2-benzothiazin-3-yl)carbonyl]benzoyl-(S)Val-(S)Abo-(R,S)Val-CF₃

Le produit attendu est obtenu en utilisant au stade F le produit décrit dans la préparation I.

10

15

Microanalyse élémentaire :				
	C %	H %	N %	S %
calculé	57,90	5,53	7,50	4,29
trouvé	57,53	5,53	7,48	4,30

20

Exemple 21 : 4-[(4-Hydroxy-1,1-dioxo-(2H)-1,2-benzothiazin-3-yl)carbonyl]benzoyl-(S)Val-(S)Abo-(R,S)Val-CF₃

Le produit attendu est obtenu en utilisant au stade F le produit synthétisé par saponification du composé décrit dans la préparation I.

25

Spectre de masse : FAB - [M+H]⁺ : m/z = 733
(masse théorique - M = 732)

30

Exemple 22 : 4-(4-Chlorophénylsulfonylamino carbonyl)benzoyl-(S)Val-(1S,3S,4R)Abh-(R,S)Val-CF₃

Stade A : N-[(1S,3S,4R)Abh]-2-hydroxy-1-isopropyl-3,3,3-trifluoropropylamine, chlorhydrate

35

21 mmoles de Boc-(1S,3S,4R)Abh-OH sont couplées, selon la technique de couplage peptidique de W. KONIG et R. GEIGER, avec 21 mmoles de chlorhydrate de 2-hydroxy-1-isopropyl-3,3,3-trifluoropropylamine. Le produit attendu est obtenu après purification sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol (97/3).

35

Stade B : N-[Boc-(S)Val-(1S,3S,4R)Abh]-2-hydroxy-1-isopropyl-3,3,3-trifluoro-propylamine

40

Le produit attendu est obtenu par couplage de 12 mmoles du composé décrit au stade A avec 12 mmoles de Boc-(S)Val-OH selon la même technique de couplage peptidique et est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme solvant d'élution un mélange dichlorométhane/éthanol (95/5).

45

Stade C : Boc-(S)Val-(1S,3S,4R)Abh-(R,S)Val-CF₃

Le produit attendu est obtenu par oxydation du composé décrit au stade B, selon le même procédé que celui décrit au stade D de l'exemple 1 et est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/acétone (93/7).

50

Stade D : (S)Val-(1S,3S,4R)Abh-(R,S)Val-CF₃, chlorhydrate

55

Le produit attendu est obtenu par déprotection du composé décrit au stade C selon la même technique que celle décrite au stade E de l'exemple 1.

Stade E : 4-(4-Chlorophénylsulfonylamino carbonyl)benzoyl-(S)Val-(1S,3S,4R)Abh-(R,S)Val-CF₃

55

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade F de l'exemple 1 en faisant réagir le composé décrit au stade D avec l'acide 4-(4-chlorophénylsulfonylamino carbonyl)benzoïque et est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol (90/10).

Spectre de masse : FAB - $[M+H]^+$: $m/z = 713$
 (masse théorique - $^{35}Cl - M = 712$)

Exemple 23 : 4-{[1,3-Thiazolidin-3-yl]carbonyl}benzoylamino sulfonyl}benzoyl-(S)Val-(1S,3S,4R)Abh-(R,S)Val-CF₃

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 22 en utilisant au stade E le produit décrit dans la préparation H.

Spectre de masse : FAB - $[M+H]^+$: $m/z = 794$
 (masse théorique - M = 793)

Les exemples 24 à 39 ont été obtenus selon le même procédé que celui décrit dans l'exemple 1 en utilisant les produits de départ correspondants.

Exemple 24 : 4-{(Dicyclopropylméthyl)carbonylaminosulfonyl}benzoyl-(S)Val-(S)Abo-(R,S)Val-CF₃

Le produit attendu est obtenu en utilisant au stade F le produit décrit dans la préparation J.

Microanalyse élémentaire :					
	C %	H %	N %	S %	
calculé	57,45	6,38	7,88	4,51	
trouvé	57,57	6,75	7,91	4,32	

Exemple 25 : 4-(4-Chlorophényluréidosulfonyl)benzoyl-(S)Val-(S)Abo-(R,S)Val-CF₃

Le produit attendu est obtenu en utilisant au stade F le produit décrit dans la préparation K.

Microanalyse élémentaire :					
	C %	H %	N %	Cl %	S %
calculé	53,40	5,30	9,44	4,78	4,32
trouvé	53,86	5,28	9,55	4,22	4,77

Exemple 26 : 4-(4-Chlorophényluréidosulfonyl)benzoyl-(S)Val-(2S,3aS,7aS)Phi-(R,S)Val-CF₃

Le produit attendu est obtenu en utilisant au stade F le produit décrit dans la préparation K.

Microanalyse élémentaire :					
	C %	H %	N %	Cl %	S %
calculé	51,54	5,72	8,84	4,47	4,05
trouvé	51,74	5,85	8,53	4,09	3,65

Exemple 27 : 4-{(Dicyclopropylméthyl)carbonylaminosulfonyl}benzoyl-(S)Val-(2S,3aS,7aS)Phi-(R,S)Val-CF₃

Le produit attendu est obtenu en utilisant au stade F le produit décrit dans la préparation J.

5

Microanalyse élémentaire :				
	C %	H %	N %	S %
calculé	58,00	6,54	7,73	4,42
trouvé	58,20	6,91	7,95	4,38

10

Exemple 28 : 4-[(Adamant-1-yl)carbonylaminosulfonyl]benzoyl-(S)Val-(R,S)Abo-(R,S)Val-CF₃

Le produit attendu est obtenu en utilisant au stade F le produit décrit dans la préparation L.

15

Microanalyse élémentaire :				
	C %	H %	N %	S %
calculé	59,18	6,58	7,46	4,26
trouvé	59,18	7,04	8,05	4,10

20

Exemple 29 : 4-[(3,5-Ditertbutyl-4-hydroxybenzyl)carbonylaminosulfonyl]benzoyl-(S)Val-(2S,3aS,7aS)Phi-(R,S)Val-CF₃

25

Le produit attendu est obtenu en utilisant au stade F le produit décrit dans la préparation M.

30

Microanalyse élémentaire :				
	C %	H %	N %	S %
calculé	60,83	7,00	6,60	3,78
trouvé	60,67	7,33	6,97	3,85

35

Exemple 30 : 4-[4-(2,6-Diméthyl-3,5-diéthoxycarbonyl-1,4-dihydropyridin-4-yl)benzoylaminosulfonyl]benzoyl-(S)Val-(R,S)Val-CF₃

Le produit attendu est obtenu en utilisant au stade F le produit décrit dans la préparation N.

40

45

Microanalyse élémentaire :				
	C %	H %	N %	S %
calculé	58,53	5,98	7,42	3,40
trouvé	57,86	5,94	7,12	3,30

50

Exemple 31 : 4-{4-[2-(3,5-Ditertbutyl-4-hydroxyphénylthio)éthyl]benzoylaminosulfonyl}benzoyl-(S)Val-(2S,3aS,7aS)Phi-(R,S)Val-CF₃

Le produit attendu est obtenu en utilisant au stade F le produit décrit dans la préparation E.

55

5

Microanalyse élémentaire :				
	C %	H %	N %	S %
calculé	61,84	6,75	5,77	6,60
trouvé	61,73	7,04	5,49	5,49

10

Exemple 32 : 4-[4-[2-(1-Oxa-2-oxo-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)éthyl]benzoylaminosulfonyl]benzoyl-(S)Val-(2S,3aS,7aS)Phi-(R,S)Val-CF₃

Le produit attendu est obtenu en utilisant au stade F le produit décrit dans la préparation O.

Spectre de masse : FAB-[M]⁺ : m/z = 888 (masse théorique : M = 888)

15

**Exemple 33 : 4-[(4-Chloro-3-[(3,5-ditertbutyl-4-hydroxybenzyl)carbonylaminosulfonyl]benzoyl]amino-
nosulfonyl]benzoyl-(S)Val-(2S,3aS,7aS)Phi-(R,S)Val-CF₃**

Le produit attendu est obtenu en utilisant au stade F le produit décrit dans la préparation P.

20

Microanalyse élémentaire :				
	C %	H %	N %	S %
calculé	56,30	5,95	6,57	6,01
trouvé	56,16	6,45	6,67	6,08

25

30

**Exemple 34 : 4-[(3,5-Ditertbutyl-4-(3,5-ditertbutyl-4-hydroxybenzoyloxy)benzoyl]aminosulfonyl]ben-
zoyl-(S)Val-(2S,3aS,7aS)Phi-(R,S)Val-CF₃**

Le produit attendu est obtenu en utilisant au stade F le produit décrit dans la préparation Q.

35

Microanalyse élémentaire :				
	C %	H %	N %	S %
calculé	64,14	7,27	5,25	3,00
trouvé	63,81	7,32	5,39	3,73

40

45

Exemple 35 : 4-[(4-Méthoxy-3-(3-éthoxy-2-hydroxypropoxy)benzoyl]aminosulfonyl]benzoyl-(S)Val-(2S,3aS,7aS)Phi-(R,S)Val-CF₃

Le produit attendu est obtenu en utilisant au stade F le produit décrit dans la préparation R.

Spectre de masse : FAB-[M-H]⁺ : m/z = 853 (masse théorique : M = 854)

50

Exemple 36 : 4-[(3,5-Ditertbutyl-4-hydroxybenzoyl)aminosulfonyl]benzoyl-(S)Val-(2S,3aS,7aS)Phi-(R,S)Val-CF₃

Le produit attendu est obtenu en utilisant au stade F le produit décrit dans la préparation S.

55

5

Microanalyse élémentaire :				
	C %	H %	N %	S %
calculé	60,42	6,88	6,71	3,84
trouvé	60,84	7,28	6,92	4,21

10

Exemple 37 : 4-{[3,5-Ditertbutyl-4-(éthoxyméthoxy)benzyl]oxy}benzoyl aminosulfonylbenzoyl-(S)Val-(2S,3aS,7aS)Phi-(R,S)Val-CF₃

Le produit attendu est obtenu en utilisant au stade F le produit décrit dans la préparation T.

15

Microanalyse élémentaire :				
	C %	H %	N %	S %
calculé	62,51	6,96	5,61	3,21
trouvé	62,17	7,37	5,74	3,23

20

Exemple 38 : 4-{[(3,5-Ditertbutyl-4-hydroxyphényl)thio]acetylaminosulfonyl}benzoyl-(S)Val-(2S,3aS,7aS)Phi-(R,S)Val-CF₃

25

Le produit attendu est obtenu en utilisant au stade F le produit décrit dans la préparation U.

30

Microanalyse élémentaire :				
	C %	H %	N %	S %
calculé	58,62	6,75	6,36	7,28
trouvé	58,79	7,12	6,02	7,93

35

Exemple 39 : 4-{[3-(3,5-Ditertbutyl-4-éthoxyméthoxyphényl)(trans)acryloyl]aminosulfonyl}benzoyl-(S)Val-(2S,3aS,7aS)Phi-(R,S)Val-CF₃

40

Le produit attendu est obtenu en utilisant au stade F le produit décrit dans la préparation V.

45

Microanalyse élémentaire :				
	C %	H %	N %	S %
calculé	61,42	7,13	6,10	3,49
trouvé	61,22	7,10	6,10	3,43

50

Exemple 40 : 4-{[3-(3,5-Ditertbutyl-4-hydroxyphényle)(trans)acryloyl]aminosulfonyl}benzoyl-(S)Val-(2S,3aS,7aS)Phi-(R,S)Val-CF₃

55

Le produit attendu a été obtenu après hydrolyse en milieu dioxanechlorhydrique du composé décrit dans l'exemple 39 et purification par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol (95/5).

5

Microanalyse élémentaire :				
	C %	H %	N %	S %
calculé	61,38	7,22	6,42	4,18
trouvé	61,12	6,91	6,51	3,72

10

Exemple 41 : 4-(4-Chlorophénylsulfonylaminocarbonyl)benzoyl-[N-(3,5-ditertbutyl-4-hydroxyphényle)acétyl](S)Lys-(2S,3aS,7aS)Phi-(R,S)Val-CF₃**Stade A : 4-(4-Chlorophénylsulfonylaminocarbonyl)benzoyl-(S)Lys-OCH₃**

15

L'acide 4-(4-chlorophénylsulfonylaminocarbonyl)benzoïque est couplé avec l'ester méthylique de (S)Lysine protégé par un groupement tertbutoxy sur sa fonction amine latérale en utilisant comme réactif de couplage le BOP en présence de diéthylamine dans du diméthylformamide. Le produit attendu est alors déprotégé par hydrolyse acide à l'aide d'acide bromhydrique en milieu acide acétique et est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol (60/40).

20

Stade B : 4-(4-Chlorophénylsulfonylaminocarbonyl)benzoyl-[N-(3,5-ditertbutyl-4-hydroxyphényle)acétyl](S)Lys-OH

25

Le composé obtenu au stade précédent est couplé selon la technique de W. KONIG et R. GEIGER (Chem. Ber., 103, 788, 1970) avec l'acide 3,5-ditertbutyl-4-hydroxyphényleacétique. Le produit attendu sous forme d'ester méthylique est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol (90/10) et est ensuite saponifié par un mélange soude/éthanol.

30

Stade C : 4-(4-Chlorophénylsulfonylaminocarbonyl)benzoyl-[N-(3,5-ditertbutyl-4-hydroxyphényle)acétyl](S)Lys-(2S,3aS,7aS)Phi-(R,S)Val-CF₃

35

Le produit obtenu au stade précédent est couplé avec (S)Phi-(R,S)-Val-CF₃ selon la technique décrite au stade précédent et conduit au produit attendu qui est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol (90/10).

40

Microanalyse élémentaire :				
	C %	H %	N %	S %
calculé	60,26	6,44	6,89	3,15
trouvé	59,37	6,59	6,43	2,77

Les exemples 42 et 43 ont été obtenus selon le procédé décrit pour l'exemple 41.

45

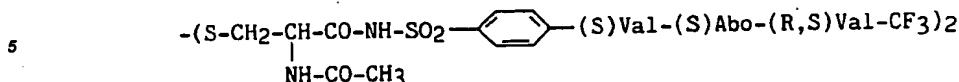
Exemple 42 : 4-(4-Chlorophénylsulfonylaminocarbonyl)benzoyl-[N-(3,5-ditertbutyl-4-hydroxyphénylethio)butyroyl](S)-Lys-(2S,3aS,7aS)Phi-(R,S)Val-CF₃**Spectre de masse : FAB : [M+H]⁺ : m/z = 1076 (masse théorique : M = 1075)**

50

Exemple 43 : 4-(4-Chlorophénylsulfonylaminocarbonyl)benzoyl-[S-(3,5-ditertbutyl-4-hydroxyphényle)(S)Cys-(2S,3aS,7aS)Phi-(R,S)Val-CF₃**Spectre de masse : FAB : [M+H]⁺ : m/z = 949 (masse théorique : M = 948)**

55

Exemple 44 :



Le produit attendu a été obtenu par hydrolyse du composé de l'exemple 18 dans un mélange dioxane/eau (80/20) en présence d'hydrogène sulfuré et d'acétate mercurique. Après filtration, le filtrat est évaporé et conduit au produit attendu.

Microanalyse élémentaire :				
	C %	H %	N %	S %
calculé	50,81	5,64	9,56	8,75
trouvé	51,42	5,58	9,50	8,32

ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE DES DÉRIVÉS DE L'INVENTION

Exemple 45 : Activité inhibitrice de l'élastase leucocytaire humaine *in vitro*

Réactif :

Enzyme : Elastase de sputum leucocytaire humain (Elastin Products Co.) solubilisée à 1000 ui/ml d'eau distillée et conservée en aliquots de 50 ui à -20 °C.

Substrat : méthoxysuccinyl-L-alanyl-L-alanyl-prolyl-valine, paranitroanilide (Sigma chimie).

Tampon : Tris 0.1 M : NaCl 0.5 M : pH = 7.8.

Matériel :

35 Spectrophotomètre thermostaté à 37 °C équipé d'un passeur de cuve.

Cuve de 1 ml en polystyrène

Cave de 1 m en polystyrène.
Bain-marie à sec réglé à 37 °C.

Mode opératoire :

49 Des espaces introduits :

- 970 µl de tampon
- 10 µl du produit à tester ou du solvant (concentré x 100)
- 10 µl d'élastase leucocytaire de sputum humain dilué au 1/10ème
- Agitation et incubation 15 mn à 37 °C

45 - La réaction est débutée par ajout de 10 µl de substrat.
La cuve est introduite dans le spéctrophotomètre, la densité optique est enregistrée en fonction du temps

à 410 nm à 37 °C.

La vitesse initiale est mesurée pour chaque concentration de produit (ou té

Des pourcentages d'inhibition par rapport au témoin solvant sont calculés :

Pourcentage d'inhibition = $100 \times (\text{vitesse témoin} - \text{vitesse du produit testé})/\text{vitesse témoin}$.
Les concentrations inhibitrices 50 (IC50) sont calculées à partir des pourcentages d'inhibition par régression

linéaire simple.

Exemple	IC50 (nM)	Exemple	IC50 (nM)
1	24	28	47
2	25	29	38
4	15	30	41
6	27	31	40
10	30	32	42
14	19	33	34
18	19	35	37
22	30	36	36
15	25	40	38
23	34	41	70
20	31	44	14
27	29		

Exemple 46 : Activité inhibitrice in vivo : modèle d'oedème aigu hémorragique chez le hamster

25 L'instillation trachéale chez le hamster d'une préparation purifiée d'élastase leucocytaire de sputum humain entraîne une hémorragie aigue qui peut être quantifiée par la mesure de la concentration d'hémoglobine dans le lavage broncho-alvéolaire 3 heures après l'instillation d'élastase.

30 L'étude est effectuée chez des hamsters mâles de 120 à 140 g. (Syrian Golden, n = 10 par lot). Les animaux sont anesthésiés par du pentobarbital à la dose de 40 mg/kg par voie intrapéritonéale.

Les hamsters sont anesthésiés et la trachée est exposée chirurgicalement. Les produits à tester sont administrés à l'aide d'une aiguille directement dans la trachée dans un volume 0,1 ml à la dose de 10 µg. L'élastase leucocytaire de sputum humain est administrée 3 heures après l'administration du produit, par voie intratrachéale à la dose 50 unités par animal sous un volume de 0,2 ml.

35 Les animaux sont sacrifiés à l'aide d'une dose léthale de pentobarbital, 3 heures après l'instillation de l'élastase, et un lavage broncho-alvéolaire au sérum physiologique est effectué. Le degré d'hémorragie est quantifié par méthode colorimétrique permettant le dosage de la concentration d'hémoglobine (Boehringer test-combination hémoglobine).

Les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition de l'hémorragie.

40 Les composés de la présente invention sont des inhibiteurs effectifs de l'élastase leucocytaire humaine qui préviennent ou diminuent l'hémorragie induite par l'instillation intratrachéale d'élastase leucocytaire humaine. Les résultats obtenus dans ce test sont rassemblés ci-dessous :

45

50

55

Exemple	Inhibition (%)	Exemple	Inhibition (%)
1	67	27	38
2	57	28	57
4	70	29	63
6	77	30	56
10	28	31	20
14	38	32	42
18	65	33	37
22	61	35	47
23	46	36	53
24	63	40	40
25	64	41	41
26		44	44

Exemple 47 : Etude de la peroxydation lipidique

L'étude a été pratiquée sur microsomes hépatiques de rat en présence de Fe^{3+} (100 μM) et d'ascorbate (100 μM). Le dosage du malondialdéhyde (MDA) est réalisé par la méthode à l'acide thiobarbiturique (spectrophotométrie $\lambda = 532 \text{ nm}$) selon la technique décrite par N. PAYA et coll. (Biochem. Pharmacol., vol. 44, n° 2, p. 205-214, 1992).

Les produits de l'invention possèdent une activité inhibitrice comprise entre 10^{-6}M et 10^{-5}M sur la peroxydation lipidique dans le système étudié.

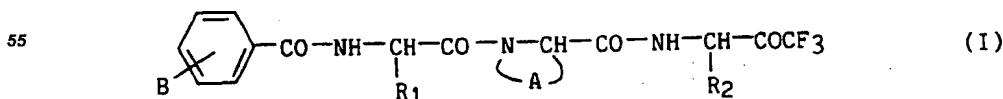
Exemple 48 : Composition pharmaceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg

Composé de l'exemple 6	10 g
Hydroxypropylcellulose	2 g
Amidon de blé	10 g
Lactose	100 g
Stéarate de magnésium	3 g
Talc	3 g

Revendications

1/ Composés de formule (I) :



dans laquelle :

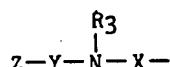
R₁ représente un radical alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié substitué ou non par un radical cycloalkyle (C₃-C₇), phényle, amino ou benzoyloxycarbonylamino, (3,5-ditertbutyl-4-hydroxy)benzylcarbonylamino, (3,5-ditertbutyl-4-hydroxy)phénylthio ou 3-[(3,5-ditertbutyl-4-hydroxy)phénylthio]propylcarbonylamino,

R₂ représente un radical alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié substitué ou non par un radical cycloalkyle (C₃-C₇) ou phényle,

A représente avec les atomes d'azote et de carbone auquel il est attaché un cycle 2-azabicyclo[2.2.2]octane, 2-azabicyclo[2.2.1] heptane, perhydroindole, perhydroisoindole, indoline, isoindoline, perhydroquinoléine, perhydroisoquinoléine, 1,2,3,4-tétrahydroquinoléine, cyclopenta[b]pyrro-lidine ou 1,3-thiazolidine,

B représente l'un quelconque des radicaux suivants :

a



dans lequel :

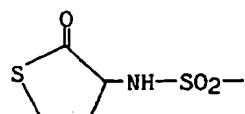
R₃ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié substitué ou non par un radical phényle,

X, Y, différents, représentent CO ou SO₂,

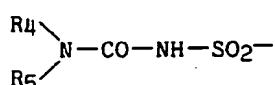
Z représente

- un radical alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié substitué par un ou deux radicaux, identiques ou différents, cycloalkyle (C₃-C₇) ou trihalogénoalkyle (C₁-C₄),
- un radical adamant-1-yl,
- un radical phényle substitué ou non par un ou plusieurs, identiques ou différents, atomes d'halogène ou radicaux alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C₁-C₄), cyano, 1,4-dihydropyridin-4-yl (substitué ou non par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou alkoxy carbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié), (3,5-ditertbutyl-4-hydroxy) benzylcarbonylamino sulfonyl, (3,5-ditertbutyl-4-hydroxy) benzyloxy, (3-éthoxy-2-hydroxy)propoxy, ou [3,5-ditertbutyl-4-(éthoxyméthoxy)]benzyloxy,
- ou, un radical alkényle (C₁-C₄) substitué par un radical [3,5-ditertbutyl-4-(éthoxyméthoxy)]phényle ou (3,5-ditertbutyl-4-hydroxy)phényle.

b



c



dans lequel :

R₄, R₅, identiques ou différents, représentent :

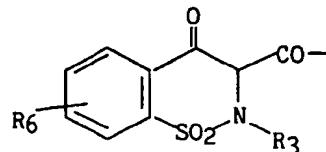
un atome d'hydrogène, un radical alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié (substitué ou non par un groupement phényle), phényle (substitué ou non par un ou plusieurs atomes d'halogène, radical alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C₁-C₄)), 3-azabicyclo[3.3.0]oct-3-yl, 4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)pipérazino, morpholino, pyrrolidino, pipéridino, azétidino, 1-oxa-3,8-diaza-2-oxo-spiro[4.5]dec-8-yl (substitué ou non par un radical alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou phénylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié), ou

forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont attachés l'un quelconque des cycles suivants :

- 3-azabicyclo[3.3.0]octane,
- 4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)pipérazine,
- morpholine,
- pyrrolidine,
- azétidine,
- 3,8-diaza-1-oxa-2-oxospiro[4.5]décane substitué ou non par un radical alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou phénylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

d

10



15

dans lequel :

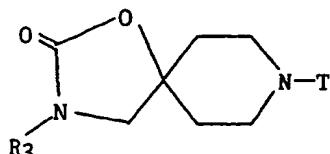
R_3 est tel que défini précédemment et

20

R_6 représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un radical alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C_1-C_4) ou cyano,

e

25



30

dans lequel :

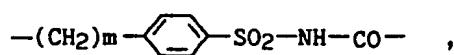
R_3 est tel que défini précédemment,

T représente l'un quelconque des groupements suivants :

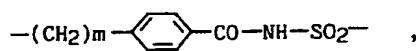
35

- $-(CH_2)_m-$,
- $-SO_2-NH-CO-$,
- $-CO-NH-SO_2-$,

40



45

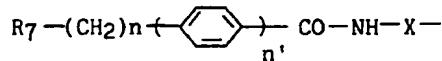


50

tels que m est un entier compris entre 1 et 4,

f₁

55

f₂

$R_7(CH_2)_n-$

dans lesquels :

dans lequel :

R_3 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié substitué ou non par un radical phényle,

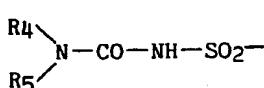
X ou Y , différents, représentent CO ou SO_2 ,

Z représente

- un radical alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié substitué par un ou deux radicaux, identiques ou différents, cycloalkyle (C_3-C_7) ou trihalogénoalkyle (C_1-C_4),
- un radical adamant-1-yl,
- un radical phényle substitué ou non par un ou plusieurs, identiques ou différents, atomes d'halogène ou radicaux alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C_1-C_4), cyano, 1,4-dihydropyridin-4-yl (substitué ou non par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou alkoxy carbonyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), (3,5-ditertbutyl-4-hydroxy) benzylcarbonylaminosulfonyl, (3,5-ditertbutyl-4-hydroxy) benzoyloxy, (3-éthoxy-2-hydroxy) propoxy, ou [3,5-ditertbutyl-4-(éthoxyméthoxy)]benzyloxy,
- ou, un radical alkényle (C_1-C_4) substitué par un radical [3,5-ditertbutyl-4-(éthoxyméthoxy)]phényle ou (3,5-ditertbutyl-4-hydroxy)phényle, leurs hydrates, énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

3/ Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que B représente un radical

20



25

dans lequel :

R_4 ou R_5 , identiques ou différents, représentent : un atome d'hydrogène, un radical alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, phényle (substitué ou non par un ou plusieurs atomes d'halogène, radical alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C_1-C_4)), 3-azabicyclo[3.3.0]oct-3-yl, 4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)pipérazino, morpholino, pyrrolidino, pipéridino, azétidino, 1-oxa-3,8-diaza-2-oxo-spiro[4.5]dec-8-yl (substitué ou non par un radical alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou phénylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), ou

forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont attachés l'un quelconque des cycles suivants :

35

- 3-azabicyclo[3.3.0]octane,
- 4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)pipérazine,
- morpholine,
- pyrrolidine,
- azétidine,

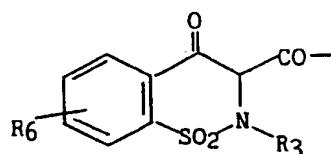
40

- 3,8-diaza-1-oxa-2-oxospiro[4.5]décane substitué ou non par un radical alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou phénylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

leurs hydrates, énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

4/ Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que B représente un radical

45



50

dans lequel :

R_3 est tel que défini précédemment et
 R_6 représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un radical alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C_1-C_4) ou cyano, leurs hydrates, énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

dans lequel :

R_3 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié substitué ou non par un radical phényle,

X ou Y , différents, représentent CO ou SO_2 ,

Z représente

- un radical alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié substitué par un ou deux radicaux, identiques ou différents, cycloalkyle (C_3-C_7) ou trihalogénoalkyle (C_1-C_4),

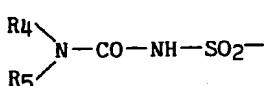
- un radical adamant-1-yl,

- un radical phényle substitué ou non par un ou plusieurs, identiques ou différents, atomes d'halogène ou radicaux alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C_1-C_4), cyano, 1,4-dihydropyridin-4-yl (substitué ou non par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou alkoxy carbonyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), (3,5-ditertbutyl-4-hydroxy) benzylcarbonylaminosulfonyl, (3,5-ditertbutyl-4-hydroxy) benzoyloxy, (3-éthoxy-2-hydroxy) propoxy, ou [3,5-ditertbutyl-4-(éthoxyméthoxy)]benzyloxy,

- ou, un radical alkényle (C_1-C_4) substitué par un radical [3,5-ditertbutyl-4-(éthoxyméthoxy)]phényle ou (3,5-ditertbutyl-4-hydroxy)phényle, leurs hydrates, énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

3/ Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que B représente un radical

20



25

dans lequel :

R_4 ou R_5 , identiques ou différents, représentent : un atome d'hydrogène, un radical alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, phényle (substitué ou non par un ou plusieurs atomes d'halogène, radical alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C_1-C_4)), 3-azabicyclo[3.3.0]oct-3-yl, 4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)pipérazino, morpholino, pyrrolidino, pipéridino, azétidino, 1-oxa-3,8-diaza-2-oxo-spiro[4,5]dec-8-yl (substitué ou non par un radical alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou phénylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), ou

forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont attachés l'un quelconque des cycles suivants :

35

- 3-azabicyclo[3.3.0]octane,
- 4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)pipérazine,
- morpholine,
- pyrrolidine,
- azétidine,

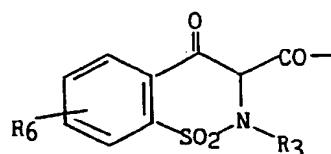
40

- 3,8-diaza-1-oxa-2-oxospiro[4.5]décane substitué ou non par un radical alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou phénylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

leurs hydrates, énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

4/ Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que B représente un radical

45



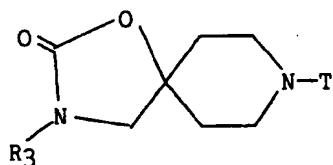
50

dans lequel :

R_3 est tel que défini précédemment et
 R_6 représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un radical alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C_1-C_4) ou cyano, leurs hydrates, énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

5/ Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que B représente un radical

5

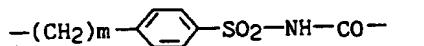


10

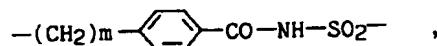
dans lequel :

R₃ est tel que défini précédemment,
T représente l'un quelconque des groupements suivants :

15 - -(CH₂)_m- ,
- SO₂-NH-CO- ,
- CO-NH-SO₂- ,
-



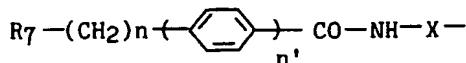
20



25

tels que m est un entier compris entre 1 et 4,
leurs hydrates, énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

30 6/ Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que B représente un radical



35

dans lequel :

X est tel que défini précédemment,
n est égal à 0, 1, 2 ou 3,
n' est égal à 0 ou 1,
40 R₇ représente un radical :

- . 3,5-ditertbutyl-4-hydroxy phényle,
- . 3,5-ditertbutyl-4-hydroxy phén oxy,
- . ou 3,5-ditertbutyl-4-hydroxy phén thio,

leurs hydrates, énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

45 7/ Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente avec les atomes d'azote et de carbone auquel il est attaché un cycle 2-azabicyclo[2.2.2]octane, leurs hydrates, énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

8/ Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente avec les atomes d'azote et de carbone auquel il est attaché un cycle perhydroindole, leurs hydrates, énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

9/ Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 7 ou 8 tels que B représente un radical 4-chlorobenzoylaminosulfonyl, leurs hydrates, énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

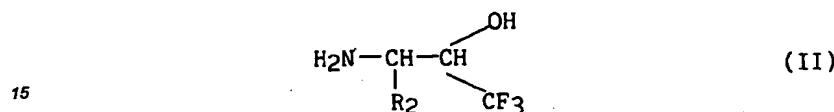
55 10/ Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 7 ou 8 tels que B représente un radical 4-chlorophénylsulfonylaminocarbonyl, leurs hydrates, énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

11/ Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le 4-(4-chlorophénylsulfonylaminocarbo-

nyl)benzoyl-(S)Val-(2S, 3aS, 7aS)Phi-(R,S) Val-CF₃, Phi représentant un résidu perhydroindole-2-carbonyle et Val un résidu valyle, ses hydrates, isomères ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

12/ Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le 4-(4-chlorophénylsulfonylaminocarbonyl)benzoyl-(S)Val-(S)Abo-(R,S)Val-CF₃, Abo représentant un résidu 2-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carbonyle et Val un résidu valyle, ses hydrates, isomères ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

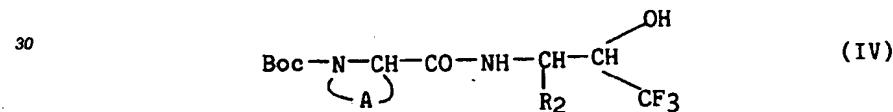
13/ Procédé de préparation des dérivés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise, comme produit de départ un alcool de formule (II), dont on a éventuellement séparé les isomères par une technique classique de séparation :



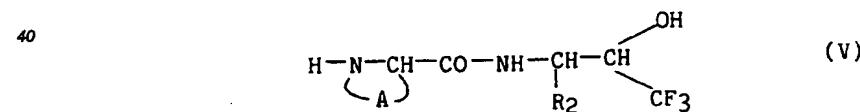
dans laquelle R_2 a la même signification que dans la formule (I), que l'on fait réagir :
a soit sur un amino-acide protégé de formule (III), dont on a éventuellement séparé les isomères selon
une technique classique de séparation, par une technique classique de couplage peptidique :



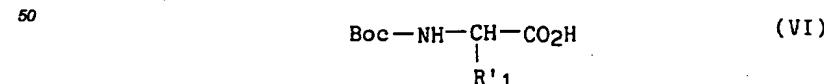
25 dans laquelle A a la même signification que dans la formule (I) et Boc représente un groupement butoxy-carbonyle, pour conduire au composé de formule (IV) :



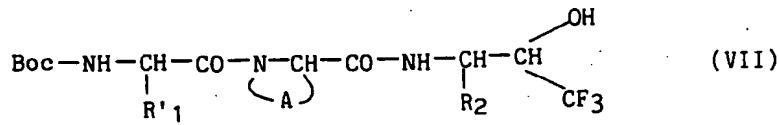
35 dans laquelle A, R₂ et Boc ont la même signification que précédemment,
composé de formule (IV) :
* ou bien que l'on déprotège par hydrolyse acide pour conduire au composé de formule (V) :



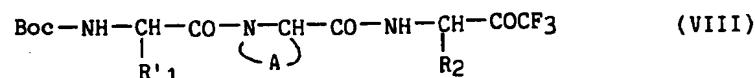
45 dans laquelle A et R₂ ont la même signification que précédemment,
sur lequel on fait réagir un amino-acide protégé de formule (VI), dont on a éventuellement séparé
les isomères selon une technique classique de séparation,
en présence d'un agent de couplage classique de la synthèse peptidique :



55 dans laquelle Boc représente un radical butoxycarbonyle et R', représente un radical alkyle (C_1 - C_8) linéaire ou ramifié substitué ou non par un radical cycloalkyle (C_3 - C_7), phényle ou benzyloxycarbonylamoïne,
pour conduire au composé de formule (VII) :

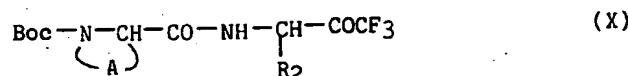


dans laquelle Boc, R'₁, A et R₂ ont la même signification que précédemment,
qui subit une oxydation pour conduire au composé de formule (VIII), dont on sépare éventuellement
les isomères selon une technique classique de séparation,



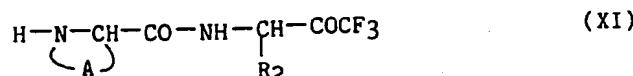
15

dans laquelle Boc, R'₁, A et R₂ ont la même signification que précédemment,
* ou bien qui subit une oxydation pour conduire au composé de formule (X) :



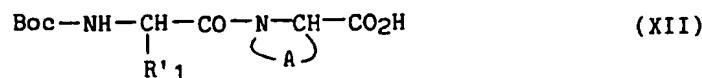
25

dans laquelle Boc, A et R₂ ont la même signification que précédemment,
que l'on déprotège en milieu acide pour conduire au composé de formule (XI) :

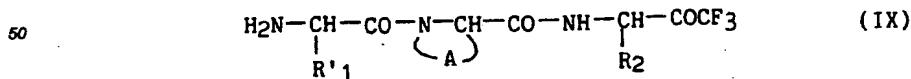


30

dans laquelle A et R₂ ont la même signification que précédemment,
que l'on fait réagir sur un amino-acide protégé de formule (VI) tel que défini précédemment,
pour conduire au composé de formule (VIII) défini précédemment,
b soit sur un dipeptide protégé de formule (XII), obtenu par couplage classique de deux amino-acides sous
35 forme racémique ou d'enantiomères purs,

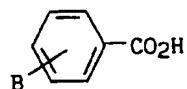


dans laquelle Boc, R'₁, et A ont la même signification que précédemment,
pour conduire au composé de formule (VII) défini précédemment,
qui subit une oxydation et conduit au composé de formule (VIII) défini précédemment,
45 composé de formule (VIII) que l'on déprotège en milieu acide,
pour conduire au composé de formule (IX), dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique
classique de séparation,



55

dans laquelle R'₁, A et R₂ ont la même signification que précédemment,
que l'on fait réagir sur un acide de formule (XIII), selon une technique classique de couplage peptidique,

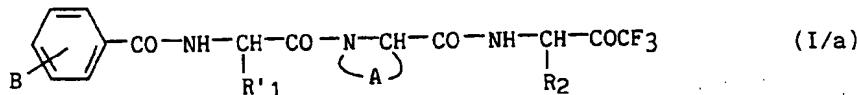


(XIII)

5

dans laquelle B a la même signification que dans la formule (I),
pour conduire au composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I),

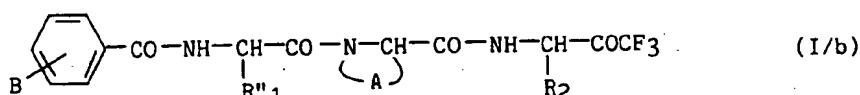
10



15

dans laquelle B, A, R'₁ et R₂ ont la même signification que précédemment, qui, lorsque R'₁ représente un radical alkyle substitué par un groupement benzyloxycarbonylamino, est déprotégé, si on le souhaite, par hydrogénéation catalytique,
pour conduire au composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I),

20



25

dans laquelle B, A et R₂ ont la même signification que dans la formule (I) et R'', représente un alkyle substitué par un radical amino,
composés de formule (I/a) et (I/b), que l'on purifie selon une technique classique de purification, dont on sépare, si on le désire, les isomères selon une technique classique de séparation, puis, si nécessaire, que l'on transforme en sel d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

14/ Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

15/ Compositions pharmaceutiques selon la revendication 14 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 utilisé en tant qu'inhibiteur de l'élastase leucocytaire humaine à titre de traitement principal ou complémentaire des maladies dégénératives du tissu conjonctif comme l'emphysème pulmonaire, des troubles inflammatoires comme l'arthrite rhumatoïde, des pathologies pulmonaires du type du syndrome de détresse respiratoire aigu, de la fibrose kystique, de la bronchite chronique, des lésions tissulaires induites par le syndrome d'ischémie reperfusion et en tant que traitement topique sur la peau afin d'inhiber l'élastolyse.

45

50

55



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

N° de la demande
EP 93 40 1937

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.CLS)
X	EP-A-0 494 071 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 8 Juillet 1992 * le document en entier * ---	1-10, 13-15	C07K5/06 A61K37/64
D, X	EP-A-0 369 391 (BOEHRINGER INGELHEIM) 23 Mai 1990 * le document en entier * ---	1-10, 13-15	
X	EP-A-0 276 101 (ICI AMERICAS INC.) 27 Juillet 1988 * le document en entier * ---	1-10, 13-15	
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. vol. 35, no. 4 , 21 Février 1992 , WASHINGTON US pages 641 - 662 J.W.SKILES 'INHIBITION OF h1e BY N-SUBSTITUTED PEPTIDYL TRIFLUOROMETHYL KETONES' Le document entier; voir spécialement page 649, table I, composés no. 20y, 20z, 20aa -----	1-10, 13-15	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CLS)
			C07K A61K
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur	
LA HAYE	8 Novembre 1993	GROENENDIJK, M	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul	T : théorie ou principe à la base de l'invention		
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie	E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date		
A : arrrière-plan technologique	D : cité dans la demande		
O : divulgation non-dérite	L : cité pour d'autres raisons		
P : document intercalaire	A : membre de la même famille, document correspondant		